



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenl gungsschrift
⑯ DE 198 47 970 A 1

⑯ Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/55
A 61 K 31/535

⑯ Aktenzeichen: 198 47 970.0
⑯ Anmeldetag: 17. 10. 1998
⑯ Offenlegungstag: 20. 4. 2000

⑯ Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑯ Erfinder:
Hochrainer, Dieter, Dr., 55411 Bingen, DE;
Zierenberg, Bernd, Dr., 55411 Bingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Lagerfähige Wirkstoff-Formulierung
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft lagerfähige Wirkstoff-Formulierungen zur schnellen Herstellung von Aerosolformulierungen zur Verwendung in Verneblern und deren Verwendung.

DE 198 47 970 A 1

DE 198 47 970 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine lagerfähige Wirkstoff-Formulierung zur schnellen Herstellung von Aerosolformulierungen zur Verwendung in Verneblern und deren Verwendung.

Arzneimittelformulierungen zeichnen sich in Abhängigkeit ihrer Zusammensetzung durch mitunter signifikant unterschiedliche Langzeitsstabilität aus. Die Langzeitsstabilität von pharmazeutischen Formulierungen ist jedoch von erheblicher medizinisch-pharmazeutischer und industrieller Bedeutung für viele Arzneimittel-Formulierungen, die mitunter über Jahre gelagert werden, bevor sie zur Anwendung gelangen. Ist eine pharmazeutische Formulierung nur über einen kurzen Zeitraum stabil, darf zwischen Herstellung und Anwendung maximal soviel Zeit liegen, für die eine pharmazeutisch einwandfreie Qualität gewährleistet werden kann.

In der Regel sind galenische Formulierungen, bei denen Wirkstoffe als Festsubstanz vorliegen, beständiger als solche, bei denen ein Wirkstoff gelöst vorliegt. Im Fall von Arzneimitteln für die inhalative Therapie werden häufig flüssige Formulierungen gewählt, die dann mittels Vernebler appliziert werden. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung werden unter dem Begriff Vernebler alle zur inhalativen Therapie geeigneten Vorrichtungen wie z. B. Inhalatoren oder Hochdruckzerstäuber verstanden. Die flüssige Formulierung befindet sich dabei in der Regel in einem Behältnis, bevorzugt in einer Kartusche, das (die) entweder fester Bestandteil des Inhalators ist oder als austauschbare Kartusche vom Benutzer ein- und ausgebaut werden kann. Insbesondere für Kartuschen ist es erstrebenswert, Arzneimittel-Formulierungen zu schaffen, die über Monate oder Jahre gelagert werden können. Solche Zeiträume werden schnell durch Herstellung, Transport, Vertrieb und Lagerung beim Endverbraucher erreicht. In diesem Zusammenhang relevante Kartuschen werden beispielsweise in der PCT/EP95/03183 offenbart, auf die hiermit in ihrer Gesamtheit Bezug genommen wird, ebenso wie auf die in der WO91/14468 "Atomizing Device and Methods" offenbare Vorrichtung zur treibgasfreien Verabreichung einer dosierten Menge eines flüssigen Arzneimittels zur inhalativen Anwendung.

Die vorliegende Erfindung betrifft Formulierungen, die als Vorstufen für eine zu applizierende Aerosolformulierung für die inhalative oder nasale Therapie über einen längeren Zeitraum von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahren in Behältern für Inhalatoren gelagert werden können ohne eine relevante Veränderung der medizinisch-pharmazeutischen Qualität zu erleiden. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Formulierungen über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren gelagert werden.

Beschreibung der Erfindung

Die erfindungsgemäße Formulierung betrifft lagerfähige Lösungen oder Suspensionen auf wässriger Basis, in denen ein oder mehrere Wirkstoff(e) hochkonzentriert angereichert vorliegt (vorliegen). Dabei wird unter dem Begriff hochkonzentriert eine Konzentration verstanden, die die Konzentration der zu applizierenden medizinisch wirksamen Formulierung deutlich übersteigt. Die Formulierungen können die zu applizierende Konzentration um bis das 500-fache übersteigen. Mindestens jedoch übersteigen sie die zu applizierende Konzentration um das 10-fache. Bevorzugte Konzentrationen liegen um das 100- bis 400-fache über der zu applizierenden Konzentration, insbesondere um das 250-350-fache höher. Diese hochkonzentrierten Formulierungen sind als solche nicht zur Applikation geeignet, sondern werden durch zusätzliche Maßnahmen in die zu applizierende Formulierung überführt. Eine diesbezüglich bevorzugte Maßnahme stellt ein einfaches Vermischen der hochkonzentrierten Formulierung mit einem pharmakologisch verträglichen Verdünnungsmittel bei Umgebungstemperatur und Normaldruck dar, durch das die hochkonzentrierte Formulierung innerhalb von wenigen Minuten, bevorzugt maximal 5 Minuten, insbesondere bevorzugt innerhalb von wenigen Sekunden, in eine therapeutisch wirksame und zur Verwendung in einem Vernebler geeignete Formulierung überführt werden kann. Das Vermischen kann von dem in der Regel pharmazeutischen Wissens unkundigen Benutzer (Patienten) selbst als zielgerichtete oder unbewußte Handlung ausgeführt werden, weshalb unter Umgebungstemperatur die Temperatur verstanden wird, bei der ein Benutzer unter normalen Alltagsumständen die besagte Handlung vornimmt. Ein Erwärmen oder Kühlen der erfindungsgemäßen Formulierung ist für das Vermischen oder während des Vermischens nicht notwendig.

Die erfindungsgemäße Formulierung wird bevorzugt in einem Behälter für Vernebler, insbesondere in Kartuschen für Hochdruckzerstäuber gelagert und 1 oder in einem solchen Behälter in die zu applizierende Aerosolformulierung überführt.

Die erfindungsgemäßen hochkonzentrierten und zur Lagerung bestimmten Formulierungen haben den Vorteil, daß der oder die Wirkstoff(e) unter Bedingungen gelagert werden können, die nicht notwendigerweise den Bedingungen der zu applizierenden Formulierungen entsprechen. Zum Beispiel kann die hochkonzentrierte zur Lagerung bestimmte Formulierung in ihrem pH-Wert erheblich von dem pH-Wert der zu applizierenden Lösung abweichen, wenn der oder die betreffende(n) Wirkstoff(e) unter diesen pH-Bedingungen stabiler gelagert werden kann.

Bevorzugte Ausführungsformen betreffen hochkonzentrierte Suspensionen, denn es hat sich gezeigt, daß hochkonzentrierte Suspensionen häufig stabiler sind als hochkonzentrierte Lösungen, was jedoch die Verwendungsfähigkeit hochkonzentrierter Lösungen prinzipiell nicht ausschließt.

Unmittelbar vor der ersten Applikation wird die erfindungsgemäße Formulierung durch Verdünnung mit einem Lösungsmittel, dem optional weitere Zusatzstoffe, Wirkstoffe oder andere Hilfsstoffe zugesetzt sein können, in die zu applizierende Formulierung überführt. Dabei wird in diesem Zusammenhang unter dem Begriff "zu applizierende Formulierung" eine Formulierung verstanden, die zur inhalativen Applikation mittels eines Inhalators geeignet ist und bei der ein Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe in einem Hub oder einigen wenigen Hüben in der notwendigen und I oder empfohlenen Konzentration appliziert werden kann. Als Verdünnungsmittel eignen sich besonders Wasser, wässrige alkoholische Lösungen oder Alkohol insbesondere Ethanol-Wasser-Gemische oder Ethanol.

Im Kontext der Erfindung es ist unerheblich, ob die zu applizierende Formulierung eine Lösungs- oder Suspensionsformulierung ist, obwohl Lösungsformulierungen bevorzugt werden.

Für die erfindungsgemäße Formulierung hat sich gezeigt, daß in der Regel Suspensions-Formulierungen eine bessere Lagerstabilität aufweisen als Lösungsformulierungen. Daher werden im Kontext der vorliegenden Erfindung hochkon-

zentrierte Suspensionen gegenüber hochkonzentrierten Lösungen zur Lagerung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe bevorzugt. Für derartige Suspensionsformulierungen ist das bevorzugte Lösungsmittel Wasser, was aber die Verwendung von anderen Lösungsmitteln genauso wenig ausschließt, wie umgekehrt die Verwendung von Wasser für hochkonzentrierte Lösungs-Formulierungen.

Soll die erfindungsgemäße Formulierung als wässrige Suspension verwendet werden, kann unter Umständen durch Salzzusatz, insbesondere Zusatz von Natriumchlorid, das Lösungsvermögen von Wasser für den oder die Wirkstoffe deutlich reduziert werden, so daß ein die suspendierten Teilchen stabilisierender Effekt erzielt wird. Gegebenenfalls können sogar gesättigte Salzlösungen verwendet werden. Die Menge an Salz hängt dabei von dem jeweiligen Wirkstoff und seinem Vermögen sich in Wasser zu lösen ab. In wässrigen hochkonzentrierten Suspensionen sollte ein Wirkstoff, wie z. B. Formoterol, zu weniger als 0,5% seiner Gesamtmenge gelöst vorliegen, bevorzugt zu weniger als 0,1%. Liegt die gelöste Menge dennoch über den angegebenen Werten, kann der gelöste Anteil gegebenenfalls durch Zugabe von Salz unterhalb dieser Werte gesenkt werden. In der Regel kann die Löslichkeit durch Salzzugabe auf die Hälfte gesenkt werden, in manchen Fällen auf ein Fünftel oder noch niedriger. Als Salze eignen sich neben Natriumchlorid, Alkali- oder Ammonium-Halogensalze und 1 oder Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalze der weiter unten aufgeführten organischen und anorganischen Säuren.

Als Arzneistoffe in der Zubereitung können alle Substanzen verwendet werden, die für die inhalative oder nasale Anwendung geeignet sind und in dem vorgegebenen Lösungsmittel löslich sind. Es handelt sich demnach insbesondere um Betamimetika, Anticholinergika, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und insbesondere um Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Im einzelnen seien als Beispiele genannt:

Tiotropiumbromid; 3-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-8,8-dimethyl-,8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-en-bromid

Als Betamimetika: Bambuterol, Bitolterol, Clenbuterol, Clobuterol, Formoterol, Ibuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sufenoterol, Terbutalin, Tulobuterol.

Ipratropiumbromid; Oxitropiumbromid; Tröpiumchlorid; Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Anticholinergika: Ipratropiumbromid; Oxitropiumbromid; Tröpiumchlorid; Benzilsäure-N-β-fluorethylnortropinestermethobromid

Als Antiallergika: Dinatriumcromoglicate; Nedocromil; Epinastin

Als PAF-Antagonisten: 4-(2-Chlorphenyl)-9-methyl-2-[3(4-morpholinyl)-3-propanoyl-1-yl]-6Hthieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin; 6-(2-Chlorphenyl)-8,9-dihydro-1-methyl-8-(4-morpholinyl)carbonyl-4H,7H-cyclopenta-[4,5]thieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin;

Als Steroide: Flunisolid; Seratrodast; Pranlukast; Butixocort; Deflazacort; Fluticasone; Mometason furoat; Dexamethason-21-isonicotinat; Mycophenolat mofetil; Zileuton; Budésomid; Promedrol; Tipredan

	Beclometason (bzw. das 17,21-Dipropionat)	Icomethason enbutat
	Beclomethason, Douglas	Cloprednol
	Ciclotason	Halometason
	Fluocortin butyl	Alclometason
5	Deflazacort	Alisactid
	Ciclotason	Hydrocortison-butyratpropionat
	Prednicarbat	Alclometason-dipropionat
	Tixocortol-pivalat	Canesten-HC
	Lotrisone	Fluticasone-propionat
10	Deprodon	Halopredon-acetat
	Methylprednisolon-Aceponat	Mometason-furoat
	Mometason	Mometason
	Hydrocortison-aceponat	Aminoglutethimid
	Ulobetasol-propionat	Hydrocortison
15	Triamcinolon	Fluorometholon
	Meprednison	Betamethason
	Dexamethason	Fluclorolon acetonid
	Medrysone	Paramethason-acetat
	Fluocinolon acetonid	Aristocort-diacetat
20	Deprodon Propionat	Mazipredon
	Fluocinonid	Betamethason valerat
	Difluprednate	Beclomethason-Dipropionat
	Dexamethasonisonicotinat	Formocortal
	Fluocortoloncapronat	Cloprednol
25	Triamcinolon-Hexacetonid	Clobetasol
	Formebolon	Flunisolide
	Endrisone	Fluazacort
	Halcinonid	Hydrocortison-17-Butyrat
	Clobetasol	Fluocortin
30	Diflorason	Betamethason Dipropionat
	Amcinonid	Betamethasonadamantaoat
	Cortivazol	Trilosten
	Fluodexan	Clobetasone
	Budesonid	Trimacinolon Benetonid
35	Demetex	

9. α -chloro-6. α -fluoro-11. β :17. α -dihydroxy-16. α -methyl-3-oxo-1,4-androstadien-17. β -carboxylic acid-methylester-17-propionat.

40 Für Suspensionsformulierungen besonders geeignet sind Salbutamol, Tiotropium und 1 oder Formoterol und deren Salze. Formoterol ist dabei insbesondere gut geeignet.

Die Arzneimittelzubereitung kann auch Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten.

Unter Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch geeignete Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Wirkstoff (den Wirkstoffen) in einem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Formulierung zu verbessern. Dazu zählen z. B. oberflächenaktive Stoffe zur Stabilisierung von Suspensionen, sonstige Stabilisatoren und Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmackstoffe, Vitamine, Antioxidantien und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe.

Als oberflächenaktive Substanzen können die Formulierungen beispielsweise Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat oder andere aus dem Stand der Technik bekannte oberflächenaktive Stoffe (Surfactants) enthalten.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von einigen Arzneimitteln führt, insbesondere wenn sie Ethanol als Lösungsmittel enthalten. Dazu zählen z. B. steroidhaltige Arzneimittel. Dies gilt im Besonderen für Arzneimittelzubereitungen, die Formoterol, Flunisolide bzw. seines Hydrates bzw. Hemihydrates oder Budesonid als Wirkstoff enthalten.

Als diesbezüglich besonders geeignet werden als anorganische Säuren beispielhaft genannt: Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure; als Beispiele für besonders geeignete organische Säuren werden genannt:

Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure u. andere. Bevorzugte Säuren sind Salzsäure und/oder Fumarsäure.

60 Die Konzentration der Säure wird so gewählt, daß die Formulierung einen pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 3,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 aufweist. So liegt z. B. der bevorzugte pH-Wert von Formoterol bei ca. 5,0.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung weiterhin einen Komplexbildner. Als Komplexbildner werden beispielhaft genannt EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure, bzw. ein Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz), Zitronensäure, Nitrolotriessigsäure und deren Salze. Die Menge an Komplexbildner beträgt bis zu 100 mg/100 ml, bevorzugt bis zu 50 mg /100 ml (Bsp. Formoterol). In einigen Fällen beträgt dagegen die Menge an Komplexbildner nur zwischen 0,1 und 3 mg/100 ml, bevorzugt zwischen 0,2 und 2 mg/100 ml, insbesondere zwischen 0,9 und 1,1 mg/100 ml bezogen auf die zu applizierende Arzneimittelzubereitung (Bsp. Budesonid).

Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA. Eine bevorzugte Arzneimittelzubereitung ist beispielsweise so formuliert, daß die zu applizierende Arzneimittelzubereitung 1,667% Flunisolid im Ethanol (96% v/v) als Lösungsmittel enthält, wobei 0,01% (v/v) EDTA als Komplexbildner zugegeben sind und durch Zusatz von Säure ein pH zwischen 3,0 und 4,0 eingestellt ist.

In einer Ausführungsform enthalten die Lösungen und/oder Suspensionen Konservierungsstoffe. Diese können dazu dienen, besagte Lösungen und/oder Suspensionen vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat. Dabei kann der aromatische Ring der Benzoesäure bzw. des Benzoats gegebenenfalls mit einer Hydroxygruppe oder einer Alkoxygruppe, z. B. Methoxy oder Ethoxy, in para- meta oder ortho-Stellung substituiert sein.

In den lagersfähigen Suspensionen der hier beschriebenen Art werden die Teilchen bevorzugt in einer Partikelgröße von bis zu 20 µm formuliert, bevorzugt bis zu 10 µm und insbesondere bevorzugt bis zu 5 µm. Diese Teilchengröße sind insbesondere immer dann von Vorteil, wenn zwar die zur Lagerung bestimmte Formulierung eine Suspension ist, aber die zu applizierende Formulierung eine Lösung ist. In diesen Fällen kann die kleine Teilchengröße dazu beitragen, daß sich die Teilchen nach Vermischen mit dem Verdünnungsmittel besonders schnell darin Auflösen.

Das Lösungsmittel für die erfindungsgemäße Formulierung kann Co-Solventien enthalten. Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole – insbesondere isopropylalkohol, Glykole – insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether; Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Co-Solventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls der Wirkstoffe zu erhöhen.

Wie bereits erwähnt, werden die erfindungsgemäßen hochkonzentrierten Lösungen oder Suspensionen zur Verwendung als Aerosolformulierungen vor der Applikation mit einem Lösungsmittel verdünnt. Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die bereits erwähnten Hilfs- oder Zusatzstoffe auch in dem Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert vorliegen können. Daneben kann das Verdünnungsmittel auch einen Wirkstoff oder mehrere weitere Wirkstoffe der oben genannten Wirkstoffe enthalten. Gegebenenfalls kann in dem Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z. B. Trinatriumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Na-EDTA, EDTA, Gomsiche davon u. a. dem Stand der Technik bekannte Stoffe vorhanden sein; insbesondere dann, wenn die erfindungsgemäße lagersfähige Formulierung einen pH-Wert aufweist, der deutlich von dem für die Applikation gewünschten abweicht. In diesem Fall liegt die Puffersubstanz im Verdünnungsmittel in einer solchen Konzentration vor, daß nach Vermischen der lagersfähigen, erfindungsgemäßen hochkonzentrierten Formulierung mit dem Verdünnungsmittel eine applikationsfähige Aerosolformulierung mit einem pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 3,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 vorliegt.

Um die zu applizierende Formulierung zu erhalten, wird die hochkonzentrierte Formulierung um beispielsweise das 10 bis 500-fache verdünnt, bevorzugt um das 100-bis 400-fache und insbesondere bevorzugt um das 250 bis 350-fache.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäße Formulierung und das Verdünnungsmittel getrennt in einem für Inhalatoren geeignetem Behälter gelagert, der so beschaffen ist, daß die beiden Komponenten ohne absichtliches Zutun des Benutzers unmittelbar vor der Applikation miteinander vermischt werden. In diesem Zusammenhang wird unter dem Begriff "ohne absichtliches Zutun" eine Handlung verstanden, die in erster Linie nicht darauf abzielt die beiden Komponenten miteinander zu vermischen, sondern ein anderes Ereignis herbeizuführen. Als Beispiel sei ein Behälter für Vernebler genannt, der üblicherweise kurz vor der Anwendung in einen Vernebler eingesetzt wird, wie beispielsweise ein Behälter, der in der WO 97/39831 beschriebenen Art. In einem solchen Behälter können zwei oder mehr voneinander getrennte Kammern ausgebildet sein, wobei in wenigstens einer der Kammern die erfindungsgemäße Formulierung und in einer anderen Kammer das Verdünnungsmittel gelagert werden. Der Behälter ist so beschaffen, daß die beiden getrennt gelagerten Komponenten bereits nur dadurch miteinander vermischt werden können, daß der Behälter in den bestimmungsgemäßen Inhalator eingesetzt wird. Dabei ist die Menge der beiden Komponenten so dimensioniert, daß nach Vermischung der beiden Komponenten eine Aerosolformulierung entsteht, in der der oder die Wirkstoff(e) so konzentriert vorliegen (vorliegt), daß pro Hub oder durch wenige Hübe die empfohlenen therapeutische Dosis verabreicht werden kann. Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann ein solches oder ein ähnliches Verfahren zur Herstellung der zu applizierenden Aerosolformulierung als "in situ" bzw. "quasi in-situ" bezeichnet werden, wenn für den Benutzer keine Handgriffe verbunden sind, die über die normalen Handgriffe zur Inbetriebnahme eines Inhalators und der Verwendung der Aerosolformulierung mittels des Inhalators hinaus- oder vorausgehen.

Daneben können auch andere Behälter zur Lagerung der erfindungsgemäßen Formulierung benutzt werden. Natürlich kann die Verdünnung mit einem pharmakologisch verträglichen Lösungsmittel, wie Wasser oder Ethanol, auch bewußt vorgenommen werden; z. B. dadurch, daß das Lösungsmittel von dem Benutzer in einer zielgerichteten Handlung mit der hochkonzentrierten Arzneimittelformulierung vermischt wird.

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Menge an der erfindungsgemäßen, lagersfähigen hochkonzentrierten Lösung oder Suspension so gewählt, daß sie einem Volumen von bis zu ca. 0,05 ml entspricht.

Beispiele

Beispiel 1

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden als 25 Gew.-%ige Suspension mit 0,015 ml Wasser als Suspension zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1:1-Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verdünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na-EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.

Die Konzentration der Lagersuspension liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lö-

sung.

Beispiel 2

- 5 5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden mit 0,015 ml einer 20 Gew.-% wäßrigen NaCl-Lösung als Suspension zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.
 Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1 : 1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verdünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na-EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.
- 10 Die Konzentration der Lagersuspension liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lösung.

Beispiel 3

- 15 In einer wässrigen Lösung mit einem pH-Wert von 5,0, zersetzt sich Formoterol bei 40°C innerhalb von nur 3 Monaten zu 10%. In einer vergleichbaren Suspension kann sogar nach 6 Monaten Lagerung bei 40°C keinerlei Zersetzung beobachtet werden.

Patentansprüche

- 20 1. Lagerfähige Wirkstoff-Formulierung enthaltend ein Lösungs- oder Suspensionsmittel und einen oder mehrere inhalativ wirksamen Arzneistoff(e), dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des oder der Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 10- bis 500-fache übersteigt (übersteigen).
- 25 2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 100- bis 400-fache übersteigt (übersteigen).
- 30 3. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Arzneistoff(e) die therapeutisch wirksame Konzentration um das 250- bis 350-fache übersteigt (übersteigen).
- 35 4. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel Wasser ist.
- 40 5. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
- 45 6. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser Natriumchlorid enthält.
- 50 7. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel Ethanol ist.
- 55 8. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der oder mehrere Arzneistoffe in dem Lösungsmittel gelöst (ist) sind.
- 60 9. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der oder mehrere Arzneistoff(e) in dem Lösungsmittel suspendiert (ist) sind.
- 65 10. Formulierung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die suspendierten Partikel eine Teilchengröße von bis zu 10 µm haben.
11. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Formoterol, Salbutamol und/oder Tiotropium oder ein Salz davon enthält.
12. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Formoterol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze enthält.
13. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oberflächenaktive Substanz, wie z. B. Sorbitanester, wie z. B. Sorbifantrioleat, Ölsäure oder Lecithin enthält.
14. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Säure, wie z. B. Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure, und/oder Propionsäure, bevorzugt Salzsäure und/oder Fumarsäure, enthält.
15. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert der Formulierung zwischen 2,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und insbesondere bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 liegt.
16. Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung ein Konservierungsmittel und I oder einen Komplexbildner enthält.
17. Lagerfähige Formulierung mit Formoterol als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß Formoterol als Suspension in Wasser in einer Konzentration zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml und einer Teilchengröße von bis zu 10 µm vorliegt und daß die Formulierung auf einen pH-Wert von 4,5 bis 5,5 eingestellt ist.
18. Formulierung nach dem vorangegangenen Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser 20 Gew.-% Natriumchlorid enthält.
19. Verwendung einer Formulierung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 18 zur inhalativen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung vor der Applikation mit einem um das 10 bis 500-fache, bevorzugt das 100- bis 400-fache, insbesondere bevorzugt um das 250- bis 350-fache verdünnt wird.
20. Verwendung einer Formulierung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel Wasser, Ethanol oder ein Gemisch davon ist.
21. Verwendung einer Formulierung Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Wasser Natriumchlorid ent-

hält.

22. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel einen Arzneistoff oder mehrere Arzneistoffe enthält.
23. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel eine oberflächenaktive Substanz, wie z. B. Sorbitanester, wie z. B. Sorbitantrioleat, Ölsäure oder Lecithin enthält.
24. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel eine Säure, wie z. B. Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure, bevorzugt Salzsäure und/oder Fumarsäure enthält.
25. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 24 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel ein Konservierungsmittel und/oder einen Komplexbildner enthält.
26. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z. B. Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumphosphat, Na-EDTA, EDTA oder ein Gemisch daraus enthält.
27. Verwendung einer Formoterol-Formulierung nach einem der Ansprüche 19 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel auf einen pH-Wert zwischen 2,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und insbesondere bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.
28. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 19, 21, 22, 23, 24, 25 und 26 dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Formulierung gemäß Anspruch 17 ist und das Verdünnungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist, das Benzalkoniumchlorid und Na-EDTA enthält und auf einen pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.
29. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 19, 21, 22, 23, 24, 25 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Formulierung gemäß Anspruch 18 ist und das Verdünnungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist, das Benzalkoniumchlorid und Na-EDTA enthält und auf einen ph-Wert zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.
30. Lösungsförmulierung zur inhalativen Therapie enthaltend ein Lösungsmittelmisch aus Ethanol/Wasser, auf einen pH-Wert von ca. 4,5 bis 5,5 eingestellt ist, gelöstes Formoterol oder eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze oder Additionsprodukte in einer Konzentration von ca. 0,9 bis 1,5 mg/ml bezogen auf Formoterol, Benzalkoniumchlorid in einer pharmakologisch verträglichen Menge und Na-EDTA in einer pharmakologisch verträglichen Menge.
31. Formulierung gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Natriumchlorid enthält.
32. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 31 in einem Behälter für Vernebler zur inhalativen Therapie von Lungenerkrankungen.
33. Verwendung einer Formulierung nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 31 in einer Zwei- oder Mehr-Kammer-Kartusche für Hochdruckzerstäuber zur inhalativen Therapie von Lungenerkrankungen.

-Leerseite-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000